

Les cancers infiltrants de bon pronostic : trop ou pas assez ?

Pas d'hormonothérapie pour quels cancers RH (+) ?
Is hormonal therapy mandatory for hormone-responsive patients in adjuvant setting?

P. Kerbrat, C. Perrin, J. Edeline et M. Talarmin

Mots clés : hormonothérapie, traitement adjuvant, RH(+), désescalade thérapeutique

Keywords: adjuvant hormonal treatment, hormone receptor positive tumors, therapeutic reduction

« Réduire les indications d'hormonothérapie ? »

L'hormonothérapie adjuvante chez les patientes RH+ est souvent considérée comme obligatoire [1]. Elle répond aux critères actuellement requis dans cette indication : efficacité démontrée, bonne tolérance globale, facteur prédictif reconnu.

Cependant, prescrire une hormonothérapie reste excessif pour une partie de la population et cette indication peut être nuancée.

Notes

Quels bénéfices ?

L'activité de l'hormonothérapie a été démontrée dans des essais prospectifs randomisés et dans les méta-analyses successives [2, 3], évitant globalement un décès sur quatre. Cependant, ce bénéfice relatif peut correspondre à un faible nombre de malades, si le risque absolu de rechute est faible. Les « experts de Saint-Paul » recommandent un traitement hormonal adjuvant devant une réduction du risque de rechute à 10 ans supérieur à 2 %.

Pour un risque inférieur à 10 %, cette indication est incertaine : c'est le risque observé pour les tumeurs de moins d'1 cm, N(-), RE(+), de grade 1, par la méthode d'AdjuvantOnline! Les méthodes multigéniques confirment cette estimation de faible risque dans les populations lumineales A. Un faible risque de rechute induira donc un bénéfice très minime, notamment chez les patientes âgées.

Le bénéfice peut porter également sur le risque de récurrence locale ou controlatérale, voisin dans certaines populations de celui d'une extension métastatique [4]. C'est à l'hormonothérapie qu'est attribuée la décroissance du risque de cancer controlatéral, observée aux États-Unis [5]. Cependant, dans l'essai de chimio-prévention, avec un recul de 5 ans il faut traiter 26 femmes pour éviter un seul cancer du sein [6].

Il est difficile de mesurer le bénéfice dans cette population à partir des grands essais, certains évaluant l'avantage en survie à 1 %. Nos résultats présentés au cours de ce congrès montrent que sur 169 patientes, sans hormonothérapie, la survie sans récurrence à 5 ans est de 95,3 % (thèse Christophe Perrin), sans bénéfice en survie globale.

À l'inverse, il ne faut pas oublier les bénéfices potentiels du traitement adjuvant, par exemple cardiovasculaires après tamoxifène [7].

Quels facteurs prédictifs ?

L'hormonothérapie constitue un des deux moyens thérapeutiques où l'on dispose d'un facteur prédictif, l'expression des récepteurs hormonaux. Cette valeur est cependant limitée :

- par la méthode de dosage : initialement démontrée pour la méthode chimique, elle est plus incertaine pour les méthodes immunohistochimiques ;
- par l'absence de consensus sur la notion de positivité des récepteurs, 1 % aux États-Unis, 10 % en Europe. Le score d'Allred n'est pas uniformément admis ;
- par la présence d'un continuum dans l'hormonosensibilité, et donc dans la réponse à l'hormonothérapie, dépendance confirmée, pour la méthode chimique par la récente méta-analyse [3], mais également pour la méthode immunohistochimique [8] ;
- enfin, la présence de récepteurs de progestérone ne paraît pas un facteur prédictif d'efficacité de l'hormonothérapie ou de la supériorité des anti-aromatases.

Si la forte positivité en récepteurs hormonaux conduit à proposer une hormonothérapie, il faut se souvenir qu'au moins à court terme cette présence constitue un facteur de pronostic favorable. Cela peut donc conduire à s'interroger sur cette indication systématique.

Quels effets secondaires ?

Des effets délétères peuvent être induits par toutes les méthodes d'hormonothérapie : suppression ovarienne temporaire ou définitive, tamoxifène, anti-aromatases, traitements combinés.

Ce sont d'abord les effets liés à la suppression œstrogénique, mais également les effets spécifiques de l'une ou l'autre méthode, le tamoxifène augmentant le risque thrombo-embolique, les pertes vaginales, les cancers de l'endomètre. Les anti-aromatases augmentent le risque d'événements osseux et d'hypercholestérolémie [9, 10].

Conclusion

Au total, il existe probablement une population chez qui l'indication d'hormonothérapie adjuvante n'est pas absolue : ce sont les patientes porteuses d'une petite tumeur de bas grade, sans envahissement ganglionnaire, exprimant fortement les récepteurs hormonaux, HER2(-) ; ici, le bénéfice sera nécessairement très faible et devra être opposé non seulement aux effets secondaires pouvant expliquer une observance assez médiocre, mais aussi à son coût.

À côté de ces traitements médicamenteux, il ne faut pas oublier d'autres méthodes susceptibles de diminuer les rechutes comme les modifications du mode de vie, notamment alimentaires, et la pratique d'une activité physique.

Références

1. Rabaglio M, Aebi S, Castiglione-Gertsch M (2007) Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen conference. *Lancet Oncology* 940-9
2. EBCTCG (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717
3. EBCTCG (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* (in press)
4. Lin NU, Winer E (2008) Optimizing endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: treating the right patients for the right length of time. *J Clin Oncol* 26: 1919-21
5. Hazel B, Nichols HB, Berrington De Gonzalez A, Lacey Jr J.V, Rosenberg PS, Anderson WF (2011) Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 29: 1564-9
6. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE *et al.* (2011) Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *New Engl J Med* 364: 2381-91
7. Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S *et al.* (2011) Long-term benefits of 5 years of Tamoxifen: 10 year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 1657-63
8. Morgan DAL, Refalo NA, Cheung KL (2011) Strength of ER-positivity in relation to survival in ER-positive breast cancer treated by adjuvant tamoxifen as sole systemic therapy. *The Breast* 20: 215-9

9. The ATAC trialists' group (2008) Effects of Anastrozole and Tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100 -month analysis of the ATAC trial *Lancet Oncol* 9: 45-53
10. Van De Velde CJH, Rea D, Seynaeve C *et al.* (2011) Adjuvant Tamoxifen and Exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 377: 321-31

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.

Notes

